

**Wissenschaftliche Begründung für die Berufskrankheit
„Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch
natürliche UV-Strahlung“**

**[Bek. des BMAS vom 1.7.2013 – IVa4-45222-Hautkrebs durch UV-Licht -
GMBI. 12.8.2013, 671-693]**

Der Ärztliche Sachverständigenbeirat „Berufskrankheiten“ beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales empfiehlt eine neue Berufskrankheit mit der vorgenannten Legaldefinition in die Anlage 1 der Berufskrankheiten-Verordnung aufzunehmen.

Diese Empfehlung wird wie folgt begründet:

1. Vorbemerkungen

Plattenepithelkarzinome der Haut zählen in Deutschland bei Männern und Frauen zu den häufigsten Krebserkrankungen überhaupt. Sie nehmen in den letzten 5 Jahrzehnten deutlich zu (Breitbart et al. 2004). 1992 wurden Sonnenstrahlen von der IARC als kausal für bösartige Hauterkrankungen eingestuft (International Agency for Research on Cancer (IARC) 1992).

In der DDR war unter BK-Nr. 90 „Bösartige Neubildungen der Haut und zur Krebsbildung neigende Hautveränderungen“ die Möglichkeit gegeben, auch UV-Strahlen zugewiesene Veränderungen bei „besonders ungünstigen arbeitshygienischen Bedingungen“ als Berufskrankheit anzuerkennen (Konetzke et al. 1987). Es wurde eine jahrzehntelange Exposition und die Existenz der aktinischen Elastose gefordert (Zschunke et al. 1985). Auch in anderen Ländern, z. B. der Schweiz, Österreich, Dänemark besteht die Möglichkeit zur Anerkennung eines Hautkrebses durch natürliche UV-Strahlung als Berufskrankheit. In der von der Europäischen Kommission vorgeschlagenen Berufskrankheitenliste wurde diese Möglichkeit nicht aufgenommen.

Künstliche UV-Strahlung ist nicht Gegenstand dieser Begründung. Ein Zusammenhang zwischen arbeitsbedingter Belastung mit künstlicher UV-Strahlung und dem Auftreten von Malignomen an der Haut kann aus epidemiologischen Studien derzeit nicht abgeleitet werden. Eine weitere Prüfung der möglichen Verursachung der Erkrankung durch künstliche UV-Strahlung behält sich der Ärztliche Sachverständigenbeirat vor.

2. Charakterisierung der ursächlich schädigenden Einwirkung

UV-Strahlung ist die bedeutendste Ursache für Plattenepithelkarzinome der Haut (Saladi & Persaud 2005). Die kanzerogene Wirkung der UV-Strahlung auf Haut und Augen ist sowohl experimentell als auch epidemiologisch gut belegt (Saladi & Persaud 2005). Dabei wirkt die UV-Strahlung direkt kanzerogen durch die Induktion von Zellschädigungen (DNA-Mutationen) und indirekt kanzerogen durch die Induktion von Immunsuppression (Suppression von T-Lymphozyten). Der Wellenlängenbereich der UV-Strahlung umfasst 100-400 nm und liegt unterhalb des sichtbaren Lichtes (400-780 nm). Die UV-Strahlung wird nach ihrer Wellenlänge in UVA (315-400 nm), UVB (280-315 nm) und UVC (100-280 nm) eingeteilt, wobei wir auf der Erde aus natürlichen Quellen nur der von der Sonne emittierten UVA- und UVB-Strahlung ausgesetzt sind. Bei der natürlichen, solaren UV-Strahlung auf der Erde macht der Anteil der UVA-Strahlung $\geq 95\%$ und der UVB-Strahlung $\leq 5\%$ aus. Es ist gut belegt, dass die UVB-Strahlung direkt spezifische Veränderungen in Onkogenen und p53 Tumorsuppressorgenen bewirkt, die für die Initiierung und Progression von Hautkrebs verantwortlich sind. UV-Strahlung, und hier insbesondere UVB-Strahlung, führt zur Bildung von Pyrimidin-Dimeren in Desoxyribonukleinsäure (DNS) und Ribonukleinsäure (RNS). Dies führt zu Mutationen in Keratinozyten und damit zur neoplastischen Transformation. Besonders bedeutsame Mutationen betreffen dabei das Telomerasegen und das Tumorsuppressorgen p53. Diese Mutationen sind ein wichtiger Schritt zur neoplastischen Transformation.

Es konnte gezeigt werden, dass Mutationen des Tumorsuppressorgens p53 nicht nur von prognostischer Bedeutung sein können, sondern auch einen evtl. Rückschluss auf die ätiopathogenetischen Faktoren zulassen können.

Insgesamt gibt es plausible Mechanismen zu den Beziehungen zwischen UV-Strahlung und Plattenepithelkarzinomen der Haut. Sie sind auf verschiedenen Ebenen durch Epidemiologie, klinische Verteilung und molekularbiologische Untersuchungen gut belegt. Die grundsätzliche Geeignetheit von natürlichen UV-Strahlen für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen der Haut ist daher zweifelsfrei. Bedeutsam für diese Wirkungen sind die Intensität, die Wellenlänge und die spektrale Zusammensetzung der UV-Strahlung, nicht jedoch die Quelle (solar oder künstlich). Die Relevanz der spektralen Zusammensetzung für eine berufliche Gefährdung kann in Bezug auf die UV-Strahlung aus künstlichen Quellen nicht abschließend beurteilt werden.

3. Kenntnisse zu den Wirkungen am Menschen - Krankheitsbilder und Diagnosen

Die wesentlichen durch UV-Strahlung beeinflussten Hautkrebsarten sind Plattenepithelkarzinome, Basalzellkarzinome (auch Basaliome genannt) und maligne Melanome. Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome werden in der angloamerikanischen Literatur häufig unter dem Begriff „Non-Melanoma Skin Cancer“ (NMSC) zusammengefasst, um diese epithelialen Hauttumoren von den Melanomen abzugrenzen. Diese Zusammenfassung bedeutet jedoch nicht, dass für die Entstehung von Basalzellkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen die gleichen Risikofaktoren verantwortlich sind. Des Weiteren können durch UV-Strahlung Carcinomata in situ induziert werden, wie beispielsweise aktinische Keratosen und Morbus Bowen. Aktinische Keratosen werden inzwischen als Plattenepithelkarzinom in situ angesehen und sind damit Gegenstand dieser Berufskrankheit (DDG Leitlinie Aktinische Keratosen, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/041).

Aktinische Keratosen können als intraepitheliale Neoplasien und obligate Ausgangsstadien eines Plattenepithelkarzinoms allerdings nur dann als Berufskrankheit anerkannt werden, wenn sie multipel auftreten. Als multipel im Sinne dieser Berufskrankheit gelten aktinische Keratosen wenn sie:

- mit einer Zahl von mehr als 5 pro Jahr einzeln oder
- konfluierend in einer Fläche von größer als 4 cm² (Feldkanzerisierung) auftreten.

Aktinische Keratosen, die diese Voraussetzungen nicht erfüllen, können sich zu multiplen aktinischen Keratosen oder invasiven Plattenepithelkarzinomen weiter entwickeln. Daher können beim Auftreten einzelner aktinischer Keratosen Maßnahmen nach § 3 der Berufskrankheiten-Verordnung angezeigt sein.

Es liegen umfangreiche epidemiologische Erkenntnisse zu den Beziehungen zwischen natürlicher UV-Strahlung und den unterschiedlichen Hautkrebsarten vor. Die Ergebnisse dieser Studien sprechen für einen Zusammenhang zu den Plattenepithelkarzinomen und den aktinischen Keratosen. Auch bei Basalzellkarzinomen ist UV-Strahlung als ein wichtiger Risikofaktor anzusehen, die bisherigen epidemiologischen Ergebnisse sind aber weniger eindeutig (Bauer A. et al. 2011). Zum Basalzellkarzinom kann derzeit noch keine abschließende Aussage getroffen werden. Deshalb beschränkt sich die vorliegende Begründung auf die Plattenepithelkarzinome.

Die verschiedenen Subtypen des malignen Melanoms werden unterschiedlich durch UV-Expositionen beeinflusst. Die Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen einer arbeitsbedingten UV-Exposition und malignen Melanomen sind unzureichend. Deshalb werden sie gegenwärtig auch nicht in die weitere Betrachtung einbezogen.

3.1. Plattenepithelkarzinome

Plattenepithelkarzinome der Haut sind epitheliale Tumoren und gehen von den Keratinozyten der Epidermis aus, haben häufig ein Ausgangsstadium, wachsen destruktiv und metastasieren. Plattenepithelkarzinome sind eindeutig mit chronischer UV-Exposition assoziiert. Das epidemiologisch mit Abstand relevanteste Ausgangsstadium kutaner Plattenepithelkarzinome sind aktinische Keratosen. Plattenepithelkarzinome der Haut und aktinische Keratosen zeigen eine deutliche Assoziation mit dem geographischen Breitengrad des Wohnortes oder mit der gemessenen UVB-Strahlung (Marks 1995, Lim und Cooper 1999, Madan et al. 2010, Downs et al. 2011). Entscheidend für das Risiko ist die kumulative Lebenszeitexposition. Die Plattenepithelkarzinom-Inzidenz zeigt eine Expositions-Wirkungs-Beziehung ohne Plateau-Phase. UV-induzierte, benigne Hautveränderungen (Lentigines, Teleangiektasien, Elastose) zeigen auch eine strenge Assoziation mit der Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms.

In den USA wurde von Miller und Weinstock (1994) die altersadjustierte Inzidenzrate von Plattenepithelkarzinomen pro 100.000 Weißen auf jährlich 81-136 Neuerkrankungen bei Männern und 26-59 Neuerkrankungen bei Frauen geschätzt. In Australien wurde die Inzidenzrate sogar auf etwa 1 % geschätzt (Townsville: Männer 1332, Frauen 755 Neuerkrankungen jeweils bezogen auf 100.000 Einwohner [Büttner & Raasch 1998]). In Europa wurden sehr viel niedrigere Inzidenzraten berichtet, wobei diese zwischen 5,6 und 28,9 bei Männern bzw. zwischen 2,5 und 17,1 bei Frauen bezogen auf 100.000 Einwohner lagen (Wang & Diepgen 2006). Epidemiologische Daten zur Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen aus Europa sind unzureichend, mit methodischen Problemen verbunden und unterschätzen wahrscheinlich die wahre Größenordnung (Diepgen & Mahler 2002). Innerhalb von Populationen europäischen Ursprungs ist die Inzidenz niedriger in Populationen mit dunklerer Haut (mediterrane Hauttyp). Das Plattenepithelkarzinom tritt bevorzugt in chronisch lichtgeschädigter Haut auf und zeigt eine starke Assoziation mit UV-induzierten, benignen Hautveränderungen (Lentigines, Teleangiektasien, Elastose). Es konnte in einer epidemiologischen Untersuchung in Queensland gezeigt werden, dass die Inzidenz der Plattenepithelkarzinome durch die tägliche Anwendung von Lichtschutzmitteln signifikant gesenkt werden kann (Green et al. 1999).

Neben UV-Strahlung können aber auch andere Einwirkungen, wie z. B. Exposition gegenüber ionisierenden Strahlen, Teer und anderen Karzinogenen, Rauchen oder Immunsuppression Plattenepithelkarzinome induzieren (Tabelle 2). Die gleichzeitige Exposition gegenüber UV-Strahlung und Benzpyrenen kann die Krebsentstehung wesentlich verstärken (Saladi et al. 2003).

3.2 Aktinische Keratosen

Aktinische Keratosen manifestieren sich als raue, schuppige Makulae, Papeln oder Plaques, die hautfarben bis rötlich oder rötlich-braun imponieren. Die Größe kann dabei von etwa einem Millimeter bis zu etwa zwei Zentimeter im Durchmesser reichen. Klinisch werden verschiedene Subtypen unterschieden, die auch histologisch unterschiedliche Merkmale zeigen. Unterschieden werden können der hyperkeratotische, der atrophe, der verruköse, der cornu cutaneum-artige und der pigmentierte Typ.

Aktinische Keratosen treten nahezu ausschließlich in solar UV-belasteten Hautarealen auf, insbesondere an Kopf und Hals, Dekolleté, Armen, Handrücken, sowie am Lippenrot der Unterlippe (Übergangsepithel) als Cheilitis actinica - sog. „Sonnenterrassen“. Aktinische Keratosen können dabei oft multipel in größeren Arealen wie an der Stirn oder am Dekolleté beobachtet werden. Die Tatsache, dass eine gesamte Region multiläsional transformierte Keratinozyten in verschiedenen Graduierungen, einschließlich subklinischer Läsionen, aufweist, war der Grund, den Begriff Feldkanzerisierung oder „field cancerization“ einzuführen.

Bei der aktinischen Keratose handelt sich um eine auf die Epidermis beschränkte Proliferation transformierter Keratinozyten, die durch eine hohe Mutationsrate des Tumorsuppressorgens p53 und des Telomerasegens gekennzeichnet sind (Fu & Cockerell 2003). Weiterhin finden sich charakteristische chromosomale Aberrationen, die typischerweise auch in invasiven Plattenepithelkarzinomen der Haut vorkommen. Bei etwa 10 % (6-16 %) aller Patienten mit aktinischen Keratosen wird im weiteren Verlauf der Übergang in ein invasives Plattenepithelkarzinom der Haut beobachtet, was die Indikation für eine Behandlung aktinischer Keratosen rechtfertigt.

Aktinische Keratosen werden ganz überwiegend durch chronische Exposition gegenüber ultravioletter Strahlung induziert, speziell des Sonnenlichtes (deshalb auch der Begriff „solare Keratose“). Sie finden sich am Körper daher bevorzugt an den „Sonnenterrassen“, den

Lokalisationen mit chronischer UV-Exposition (siehe Abschnitt 3.2). Die UVB-Strahlung (Wellenlänge 280-315 nm) ist die wichtigste Strahlenqualität für die Induktion aktinischer Keratosen, aber auch UVA-Strahlung (Wellenlänge 315-400 nm) insbesondere in Kombination mit Psoralen (PUVA-Therapie) und auch Röntgenstrahlen sowie Radioisotope können aktinische Keratosen auslösen (Fu & Cockerell 2003). Grundsätzlich werden in Plattenepithelkarzinomen die gleichen Mutationen bezüglich p53 gefunden wie bei aktinischen Keratosen (Fu & Cockerell 2003).

Aktinische Keratosen kommen in hellhäutigen Bevölkerungen sehr häufig vor und zeigen in Regionen mit hoher solarer UV-Einstrahlung eine sehr viel höhere Prävalenz als in Regionen mit mäßiger UV-Belastung. In Europa wurde in einer Studie aus Großbritannien in der erwachsenen Bevölkerung eine Prävalenz aktinischer Keratosen von 15 % bei Männern und von 6 % bei Frauen berichtet (Memon et al. 2000). Im Alter von über 70 Jahren betrug die Prävalenz aktinischer Keratosen 34 % bei Männern und 18 % bei Frauen. Eine sehr viel höhere Prävalenz von aktinischen Keratosen wird aus Australien (Queensland) in der hellhäutigen Bevölkerung berichtet (Frost et al. 2000): Bei 30-70 Jahre alten Personen wurden bei 55% der Männer und 37 % der Frauen aktinische Keratosen festgestellt.

Bei entsprechender Sonnenexposition sind Menschen mit heller Haut und blauen Augen besonders gefährdet für die Entwicklung von aktinischen Keratosen, wobei es dann häufig zur Entwicklung multipler aktinischer Keratosen kommt. Das Auftreten aktinischer Keratosen nimmt mit dem Lebensalter zu. Chronische Immunsuppression steigert das Risiko der Ausbildung aktinischer Keratosen erheblich.

Nachfolgend werden Plattenepithelkarzinome und aktinische Keratosen zusammengefasst.

4. Validität und Reliabilität der vorliegenden Erkenntnisse aus epidemiologischen Untersuchungen

Die Evidenz aus epidemiologischer Forschung zum Zusammenhang von arbeitsbedingter UV-Exposition und nicht-melanozytärem Hautkrebs (Plattenepithelkarzinom und Basalzellkarzinom) wurde anhand eines Systematischen Reviews und einer Meta-Analyse zusammengefasst (Schmitt et al. 2010, 2011). Die Arbeit (Schmitt et al. 2011), die die Literatur bis Mai 2010 zusammenfasst, zeigt, dass der positive Zusammenhang von arbeitsbedingter UV-Exposition und Plattenepithelkarzinom-Risiko epidemiologisch

zweifelsfrei belegt ist. Berufstätige mit langjähriger Außenbeschäftigung haben ein signifikant höheres Plattenepithelkarzinom-Risiko gegenüber Personen, die nicht im Freien arbeiten.

4.1 Methodik

Der Systematische Review wurde im Einklang mit der MOOSE Checklist durchgeführt (Stroup et al. 2000), die den Goldstandard für Meta-Analysen und Systematische Reviews von Beobachtungsstudien darstellt. Vor der Literatursuche wurde das methodische Vorgehen anhand eines von allen Autoren verabschiedeten Protokolls festgelegt.

Es wurden alle bis 1. Mai 2010 publizierten Studien berücksichtigt, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

1. Studientyp: Kohortenstudie, Fall-Kontroll-Studie
2. Angabe zu arbeitsbedingter Exposition mit UV-Strahlung
3. Einschluss von Außenbeschäftigten und/oder Beschäftigten mit Innen- und Außentätigkeit
4. Angaben zu Häufigkeit oder Risiko von Plattenepithelkarzinomen

Identifikation relevanter Studien

Zunächst erfolgte eine systematische Literatursuche in PubMed (bis 5. Mai 2010) unter Verwendung der folgenden Suchbegriffe bzw. MeSH Terms:

1. für den Studientyp: „*epidemiologic study*“ OR „*incidence*“ OR „*risk*“
2. für das Outcome: „*carcinoma, squamous cell*“ OR „*skin cancer*“ OR „*skin neoplasm*“ OR „*actinic keratosis*“
3. für die Exposition durch UV-Strahlung: „*ultraviolet rays*“ OR „*ultraviolet light*“ OR „*sunlight*“
4. für die arbeitsbedingte Exposition: „*occupational*“ OR „*occupation*“ OR „*outdoor work*“ OR „*workplace*“ OR „*work*“

Diese Suchbegriffe wurden schließlich kombiniert und es wurde spezifiziert, sodass nur Artikel mit Abstracts (also keine Einzelfallbeschreibungen, Leserbriefe oder Editorials) und nur Artikel zu Menschen berücksichtigt wurden.

Zusätzlich wurde eine ausführliche Handsuche durchgeführt u. a. in den Referenzlisten der eingeschlossenen Artikel und in relevanten Übersichtsartikeln zur Fragestellung.

Es wurden insgesamt 18 relevante epidemiologische Studien identifiziert, darunter 6 Kohortenstudien und 12 Fall-Kontroll-Studien.

Datenabstraktion und Darstellung der Ergebnisse

Relevante Angaben zu Studientyp, Studienqualität, untersuchter Population, Messung der arbeitsbedingten und außerberuflichen UV-Exposition, Ergebnisse und Angaben zu möglichen/mutmaßlichen Verzerrungen (Bias, Confounding) wurden jeweils unabhängig durch zwei Reviewer aus den eingeschlossenen Artikeln abstrahiert. Die methodische Studienqualität wurde anhand der Newcastle-Ottawa Skala (Wells et al. 2010) ebenfalls unabhängig durch zwei Reviewer bewertet.

Als primäres, für die Meta-Analyse relevantes Ergebnis der Einzelstudien wurden a priori maximal adjustierte Odds Ratios (ORs) definiert. Wenn möglich erfolgte dabei der Vergleich Außen- vs. Innenbeschäftigte. Dies war jedoch nur bei einem geringen Teil der eingeschlossenen Studien möglich. Bei der Mehrzahl der Studien erfolgte der Vergleich der Häufigkeiten von Plattenepithelkarzinomen zwischen Außenbeschäftigten und der übrigen Bevölkerung bzw. Personen ohne Außenbeschäftigung oder mit teilweiser arbeitsbedingter UV-Exposition.

Maximal adjustierte ORs und 95 %-Konfidenzintervalle (95 %KI) aller eingeschlossenen Studien wurden anhand einer random-effects Meta-Analyse (Systematic review in health care 2003) zusammengefasst. Anhand von Sensitivitäts-Analysen (Meta-Regression) (Systematic review in health care 2003) wurde der Einfluss des Studientyps (Fall-Kontroll-Studien vs. Kohortenstudien), der Datenquelle (Originaldaten vs. Registerdaten), der Expositionsmessung (individuelle Messung/Erfassung vs. indirektem Rückschluss basierend auf Berufsbezeichnung) und weiterer Studienqualitätskriterien (Wells et al. 2010) auf die Stärke des Zusammenhangs von arbeitsbedingter UV-Exposition und Hautkrebsrisiko analysiert.

Bezüglich weiterer Details der Methodik des Systematischen Reviews wird auf die Originalpublikation verwiesen (Schmitt et al. 2011).

Die Ergebnisse zum Zusammenhang von arbeitsbedingter UV-Exposition und Risiko für Plattenepithelkarzinom bzw. dessen Vorstufen wurden zunächst komplett aus den jeweiligen Artikeln extrahiert. Im Ergebnisteil sind alle Ergebnisse als maximal adjustierte OR und zugehörige 95 % KI dargestellt.

Zusätzlich zu den publizierten Sensitivitäts-Analysen wurden weitere Sensitivitäts-Analysen durchgeführt.

Anhand einer stratifizierten Meta-Analyse wurden gesondert analysiert:

- Studien, die Außenbeschäftigte mit der übrigen Bevölkerung, Nicht-Außenbeschäftigten oder Personen mit teilweiser arbeitsbedingter UV-Exposition verglichen

Eine zweite zusätzliche Sensitivitätsanalyse betrachtete all diejenigen Studien gesondert, die

- in Deutschland durchgeführt wurden
- in mit Deutschland vergleichbaren Breiten durchgeführt wurden (42. bis 59. Breitengrad, entsprechend der Lage von Deutschland ± 5 Breitengrade)

4.2 Ergebnisse

Die anhand der systematischen Literaturrecherche identifizierten 18 relevanten Studien (6 Kohortenstudien, 12 Fall-Kontroll-Studien) wurden in den Systematischen Review eingeschlossen und analysiert.

4.2.1 Qualitative Ergebnisse

Angaben zu Studiendesign, Studiencharakteristika und zur Messung der arbeitsbedingten und nicht arbeitsbedingten UV-Exposition sind in den Tabellen 1 bis 3 zusammengefasst.

16 Studien (89 %) beschreiben einen positiven Zusammenhang von arbeitsbedingter UV-Exposition und Plattenepithelkarzinom-Risiko, der in 12 Studien statistisch signifikant war. Zwei Studien fanden keinen relevanten Zusammenhang. In keiner Studie bestand ein inverser Zusammenhang zwischen arbeitsbedingter UV-Exposition und Plattenepithelkarzinom-Risiko.

Die arbeitsbedingte UV-Exposition wurde in den eingeschlossenen Studien unterschiedlich erfasst (siehe Tabelle 2). Eine individuelle Erfassung der arbeitsbedingten UV-Exposition erfolgte in 13 Studien. Fünf Studien zogen ausschließlich Register-, Zensusdaten oder Berufsbezeichnungen für die Expositionsermittlung heran. In 14 der 18 Studien wurden Personen mit „Nicht-Außenbeschäftigung“ oder „geringer arbeitsbedingter UV-Exposition“ oder die Allgemeinbevölkerung als Referenz- oder Kontrollgruppe herangezogen. Mutmaßlich wurden die Ergebnisse durch eine Fehlklassifikation mit Unterschätzung des wahren Zusammenhangs von arbeitsbedingter UV-Exposition und Plattenepithelkarzinom-Risiko verzerrt (Szklo 2005).

Ansonsten war die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien insgesamt gut (siehe Schmitt et al. 2011).

Tabelle 1: Merkmale der einbezogenen Studien

Quelle	Geographische Region	Studienzeitraum ¹	Breitengrad	Ery.-effektive UV-Jahresdosis in SED* der solaren Globalstrahlung (Gordan 2005)	Studiendesign	Ursprungspopulation; Population aus der Fälle ermittelt wurden	Bei Fall-Kontroll-Studien: Methode zur Auswahl der Kontrollen	Anzahl der Teilnehmer / Personenjahre ³	Datenquelle ²
Marks 1989	Australien, Maryborough (Victoria)	1982-86	-37°	8728	Kohorte	Gesamtbevölkerung	entfällt	n=2,669	Fragebogen und körperliche Untersuchung
Green 1996	Australien, Queensland	1986-92	-27°	11698	Kohorte	Gesamtbevölkerung	entfällt	n=2,095	Fragebogen und körperliche Untersuchung
Pukkala 1996	Finnland	1967-92	Unklar (Seeleute)		Kohorte	Gesamtbevölkerung, Krebsregister	entfällt	n=30,490; 642,000 PJ	Registerdaten (Krebsregister, Rentenkasse)
Adami 1999	Schweden	1960-89	59°	≈ 1450-1600-2500	Kohorte	Gesamtbevölkerung, Krebsregister	entfällt	n=4,171,175; 69,639,237PJ	Krebsregister, Volkszählungsdaten
Hakansson 2001	Schweden	1971-93	59°	≈ 1450-1600-2500	Kohorte ⁶	Teilnehmer an einem arbeitsmedizinischen Programm	entfällt	n=323,860; 4,542,911 PJ	Krebsregister, Arbeitsmedizinisches Programm
Radespiel-Tröger 2009	Deutschland, Bayern	2001-05	48°	5780 (sUVMoNet)	Kohorte	Gesamtbevölkerung, Krebsregister	entfällt	2,156,336 PJ	Krebsregister
Aubry 1985	Kanada, Montreal	1977-78	45°	≈ 5905	Fall-Kontroll-Studie ⁸	Stationäre Patienten	Krankenhauskontrollen, 2:1 gematcht nach Alter, Geschlecht und Ort	n=266 F: n=92 K: n=174	Fragebogen
Hogan 1990	Kanada, Saskatchewan	1982-83	50°	≈ 5160	Fall-Kontroll-Studie	Gesamtbevölkerung, Krebsregister	Bevölkerungskontrollen, gematcht nach Alter, Geschlecht und Ort	n=462 F: n=178 K: n=284	Fragebogen
Gafa 1991	Italien, Sizilien	1987-90	37°	≈ 5330	Fall-Kontroll-Studie	Gesamtbevölkerung, Krebsregister	2 Kontrollen pro Fall – eine Krankenhauskontrolle, Freund/ Verwandter, gematcht nach Alter, Geschlecht	n=399 (inklusive 25 PE-CA Fälle)	Krebsregister, Fragebogen

Quelle	Geographische Region	Studienzeitraum ¹	Breitengrad	Ery.-effektive UV-Jahresdosis in SED*) der solaren Globalstrahlung (Gordan 2005)	Studiendesign	Ursprungspopulation; Population aus der Fälle ermittelt wurden	Bei Fall-Kontroll-Studien: Methode zur Auswahl der Kontrollen	Anzahl der Teilnehmer / Personenjahre ³	Datenquelle ²
Gallagher 1995	Kanada, Alberta	1983-84	53°	≈ 4710	Fall-Kontroll-Studie	Gesamtbevölkerung, Krebsregister	Bevölkerungskontrollen, gematcht nach Alter, Geschlecht	n=586 F: n=180 K: n=406	Interview durch verblindeten Befrager
Rosso 1996	Südeuropa (Italien, Spanien, Frankreich)	1989-93	45°	≈ 5400	Fall-Kontroll-Studie	Gesamtbevölkerung, Krebsregister; ambulante dermatologische Zentren/Kliniken	Bevölkerungskontrollen (Mehrheit der Zentren)	n=2,023 F: n=228 K: n=1,795	Interview, körperliche Untersuchung
Perea-Milla Lopez 2003	Spanien	1987-89	37°	≈ 5330	Fall-Kontroll-Studie ⁶	Gesamtbevölkerung, Krebsregister	Bevölkerungskontrollen 2:1, gematcht nach Alter, Geschlecht	n=344 F: n=105 K: n=239	Krebsregister, Interview
Masini 2003	Italien, Rom	1999-2000	42°	≈ 6290	Fall-Kontroll-Studie	ambulante dermatologische Zentren/Kliniken	dermatologische Patienten ohne aktuellen oder früheren Hautkrebs, häufigkeitsgematcht nach Alter, Geschlecht	n=130 F: n=46 K: n=84	Fragebogen und körperliche Untersuchung
Mitropoulos 2005	USA, Arizona	1992-96	33°	5832-7160-7741-9679	Fall-Kontroll-Studie ⁴	Gesamtbevölkerung, Krebsregister	Bevölkerungskontrollen, häufigkeitsgematcht nach Alter, Geschlecht	F: n=404 K: n=391	Krebsregister, strukturiertes Interview
Seidler 2006	Deutschland, Rheinland-Pfalz	1998-2003	50°	5169 (sUVMoNet)	Fall-Kontroll-Studie	Gesamtbevölkerung, Krebsregister	Alle anderen Krebsfälle gleichen Geschlechts	F: n=80,236 K: n= 5,041	Krebsregister
Zanetti 2006	Europa (11/14 Zentren in Südeuropa), Turin	2001-02	45°	≈ 5160	Fall-Kontroll-Studie	dermatologische Patienten, dermatologische Kliniken	Männliche Krankenhauskontrollen, gematcht nach Alter	F: n=139 K: n=349	Interview, cancer registry
Marehbian 2007	USA, New Hampshire	1994-95	43°	5905	Fall-Kontroll-Studie	Gesamtbevölkerung; Krebsregister	Kontrollen zufällig aus Führerscheinsregister und Medicare/Medicaid Service ausgewählt; gematcht nach Alter, Geschlecht	n=824; F: n=290 K: n=534	Krebsregister, Interview, Fragebogen

Quelle	Geographische Region	Studienzeitraum ¹	Breitengrad	Ery.-effektive UV-Jahresdosis in SED* ⁴ der solaren Globalstrahlung (Gordan 2005)	Studiendesign	Ursprungspopulation; Population aus der Fälle ermittelt wurden	Bei Fall-Kontroll-Studien: Methode zur Auswahl der Kontrollen	Anzahl der Teilnehmer / Personenjahre ³	Datenquelle ²
Kenborg 2010	Dänemark	1970-2003	55°	2580-3870-4715 (Zinst 54.4°, sUVMoNet)	Fall-Kontroll-Studie	Gesamtbevölkerung, Krebsregister	Bevölkerungskontrollen gematcht 1:1 nach Alter, Geschlecht	n=9,600 F: 4,800 ⁷	Registerdaten (Krebsregister, Rentenkasse)

F: Fälle ; K: Kontrollen; PE-CA: Plattenepithelkarzinom; AK: aktinische Keratose; PJ: Personenjahre

¹ Zeitraum der Datenerhebung

² z. B. Interview, Fragebogen, wiederholte körperliche Untersuchung, Daten des Krebsregisters

³ Gesamtzahl der Teilnehmer; bei Fall-Kontroll-Studien n (Fälle mit Plattenepithelkarzinom) + n (Kontrolle für Fälle mit Plattenepithelkarzinom)

⁴ nicht-metastasierendes Plattenepithelkarzinom

⁵ nach Alter vereinheitlichte Neuerkrankungen an Plattenepithelkarzinom / 100.000 Bevölkerung

⁶ Plattenepithelkarzinom der Lippen

⁷ unklar, höhere Anzahl in Tabelle 4

⁸ ausgenommen das Plattenepithelkarzinom der Lippen

*) Anmerkung: 1 SED = Standard-Erythemdosis ist die erythem-effektive Bestrahlung $H_{er} = 100 \text{ J/m}^2$;
zum Vergleich: Die mittlere minimale Erythemschwelldosis MED für den Hauttyp II liegt bei $H_{er} = 250 \text{ J/m}^2$ oder 2,5 SED;
sUVMoNet = solares UV-Monitoringnetzwerk in Deutschland

Tabelle 2: Merkmale der Studienpopulation und Definition der arbeitsbedingten UV-Exposition

Quelle	Definition der „arbeitsbedingten UV-Exposition“	Definition der Referenzgruppe (in Bezug auf arbeitsbedingte UV-Exposition)	Teilnehmermerkmale ¹				
			Alter (Jahre)	Geschlecht (% weiblich)	Ethnizität	Raucher	Hautkrebs in der Familie (% positiv)
Marks 1989	Beruf (hauptsächlich) „outdoor“	Übrige Bevölkerung	59 (±12)	56%	n.d.	n.d.	n.d.
Green 1996	Beruf (hauptsächlich) „outdoor“	Übrige Bevölkerung	20-69	56%	n.d.	n.d.	n.d.
Pukkala 1996	Beruf als Seemann während der Studienperiode	Übrige Bevölkerung	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Adami 1999	Outdoor-Beruf zum Zeitpunkt der Volkszählung 1960; Einteilung der Berufe durch einen Industriehygieniker	Indoor-Beruf zum Zeitpunkt der Volkszählung 1960; Einteilung der Berufe durch einen Industriehygieniker	n.d.	40%	n.d.	n.d.	n.d.
Hakansson 2001	Bauarbeiter mit hoher individueller arbeitsbedingter UV-Exposition	Bauarbeiter ohne/mit niedriger individueller arbeitsbedingter UV-Exposition	Mittel 35	0%	n.d.	n.d.	n.d.
Radespiel-Tröger 2009	Längster (oder letzter) Beruf: Außenbeschäftigung: Bootsmänner, Bauarbeiter, Fischereimitarbeiter, Waldarbeiter, Gärtner, Seemänner, Dachdecker	Längster Beruf: Innenbeschäftigung	Median: 60-79	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Aubry 1985	Höchstes Quartil arbeitsbezogener UV-Exposition	Niedrigstes Quartil arbeitsbezogener UV-Exposition	Mittel F: 65; K 65	34%	Irish/Britisch/Schottisch F: 53% K: 50%	Aktuell F: 48% K: 32%	n.d.
Hogan 1990	Landwirtschaftliche Beschäftigung	Übrige Bevölkerung	Mittel F: 72; K: 70	F: 30% K: 32%	n.d.	n.d.	n.d.
Gafa 1991	Landwirtschaftliche Beschäftigung ≥ 10 Jahre	Übrige Bevölkerung	40 oder älter	F: 41% K: 41%	n.d.	n.d.	F: 68% K: 5% (oder 10; 3.6-27.6)
Gallagher 1995	Höchstes Quartil arbeitsbezogener UV-Exposition während der letzten 10 Jahre und jemals	Niedrigstes Quartil arbeitsbezogener UV-Exposition während der letzten 10 Jahre und jemals	25-79	0%	Mütter keltischer Herkunft F: 68% K: 53%	n.d.	n.d.
Rosso 1996	Höchstes Quartil kumulierter arbeitsbezogener UV-Exposition basierend auf dem Sonnen-Expositions-Index	Niedrigstes Quartil kumulierter berufsbezogener UV-Exposition basierend auf dem Sonnen-Expositions-Index	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Quelle	Definition der „arbeitsbedingten UV-Exposition“	Definition der Referenzgruppe (in Bezug auf arbeitsbedingte UV-Exposition)	Teilnehmermerkmale ¹				
			Alter (Jahre)	Geschlecht (% weiblich)	Ethnizität	Raucher	Hautkrebs in der Familie (% positiv)
Perea-Milla Lopez 2003	Höchstes Quartil arbeitsbezogener UV-Exposition	Keine arbeitsbezogene UV-Exposition	20-70	0%	n.d.	Jemals F: 98% K: 84%	n.d.
Masini 2003	Outdoor-Beschäftigung (keine weitere Erläuterung)	Nicht Outdoor-Beschäftigung	33-94	F: 30% K: 39%	n.d.	Jemals F: 67% K: 65%	F: 22% K: 0% (oder 47.6; 2.7-835.2)
Mitropoulos 2005	Berufkategorien: Bau, Landwirtschaft, Chemie, Automobil/Maschinen	Übrige Bevölkerung	31-91	44%	98% Weiße	n.d.	n.d.
Seidler 2006	Längste oder aktuelle Beschäftigung als Outdoor- Arbeiter: Winzer, Bauarbeiter, Landwirt, Waldarbeiter, Gärtner	Büro- oder Produktionsarbeiter	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Zanetti 2006	Höchstes Quartil kumulierter arbeitsbezogener UV- Exposition	Keine arbeitsbezogene UV-Exposition	20-75	0%	100% Weiße	n.d.	n.d.
Marehbian 2007	Outdoor-Beschäftigung	Übrige Bevölkerung	25-74	41%	>97% Weiße	n.d.	n.d.
Kenborg 2010	Jemals Outdoor-Beschäftigung	Übrige Bevölkerung	Mittel 63.9	0%	n.d.	n.d.	n.d.

¹ in Kohorten und Querschnitts-Studien der Gesamtbevölkerung, in Fall-Kontroll-Studien gesondert für Fälle und Kontrollen (falls dokumentiert),
n.d.= nicht dokumentiert

Tabelle 3: Erfassung der arbeits- und nicht-arbeitsbezogenen UV-Exposition

Quelle	Erfassung arbeitsbezogener UV-Exposition				Erfassung nicht-arbeitsbezogener UV-Exposition			
	Datenquelle	Individuelle Exposition bewertet	Berücksichtigte Zeitspanne	Quantifizierung der Exposition	Datenquelle	Individuelle Exposition bewertet	Berücksichtigte Zeitspanne	Quantifizierung der Exposition
Marks 1989	Fragebogen	Ja	n.d.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Green 1996	Fragebogen	Ja	Derzeitiger und früherer Beruf	n.b.	Fragebogen	Ja	jemals	im Freien verbrachte Stunden; Anzahl schmerzhafter Sonnenbrände
Pukkala 1996	Rentenkasse	Nein	Alterspanne unklar; Beobachtungsperiode 1960-80	als Seemann beschäftigte Jahre	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Adami 1999	Volkszählung/ Industriehygieniker	Nein	Derzeitiger Beruf 1960; [Outcome: Plattenepithelkarzinom 1971-89]	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Hakansson 2001	Industriehygieniker	Ja	Derzeitiger Beruf	anhand Likert Skala	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Radespiel-Tröger 2009	Krebsregister	Nein	Längste Beschäftigung	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Aubry 1985	Fragebogen	Ja	7 bis 37 Jahre vor Bewertung	Sonnen-Expositions-Index (gewichtete Stunden / Lebenszeit)	Fragebogen	Ja	Lebenszeit	Sonnen-Expositions-Index (gewichtete Stunden / Lebenszeit)
Hogan 1990	Fragebogen	Ja	n.d.	n.d.	Fragebogen	Ja	n.d.	n.d.
Gafa 1991	Fragebogen	Ja	Gesamtes Leben	Arbeitsjahre in Landwirtschaft	Fragebogen	Ja	n.d.	Stunden/Tag
Gallagher 1995	Interview	Ja	Gesamtes Leben (alle Berufe \geq 6 Monate Dauer)	Sonnen-Expositions-Index (gewichtete Stunden / Lebenszeit)	Interview	Ja	Gesamtes Leben	Sonnen-Expositions-Index (gewichtete Stunden / Lebenszeit)
Rosso 1996	Interview	Ja	Gesamtes Leben	Sonnen-Expositions-Index (gewichtete Stunden / Lebenszeit)	Interview	Ja	Gesamtes Leben	Sonnen-Expositions-Index (gewichtete Stunden / Lebenszeit)
Perea-Milla Lopez 2003	Interview	Ja	Gesamtes Leben	Sonnen-Expositions-Index (gewichtete Stunden / Lebenszeit)	Interview	Ja	Gesamtes Leben	Sonnen-Expositions-Index (gewichtete Stunden / Lebenszeit)
Masini 2003	Fragebogen	Ja	n.d.	n.d.	Fragebogen	Ja	n.d.	n.d.

Quelle	Erfassung arbeitsbezogener UV-Exposition				Erfassung nicht-arbeitsbezogener UV-Exposition			
	Datenquelle	Individuelle Exposition bewertet	Berücksichtigte Zeitspanne	Quantifizierung der Exposition	Datenquelle	Individuelle Exposition bewertet	Berücksichtigte Zeitspanne	Quantifizierung der Exposition
Mitropoulos 2005	Interview	Ja	Längste Beschäftigung	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Seidler 2006	Krebsregister	Nein	Derzeitiger und früherer Beruf	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Zanetti 2006	Interview	Ja	Gesamtes Leben	Sonnen-Expositions-Index (gewichtete Stunden / Lebenszeit)	Interview	Ja	Gesamtes Leben	Sonnen-Expositions-Index (gewichtete Stunden / Lebenszeit)
Marehbian 2007	Interview	Ja	Gesamtes Arbeitsleben nach dem Alter von 15 Jahren	Jahre der Exposition	Interview	Ja	n.d.	Stunden der Exposition während warmer Jahreszeit
Kenborg 2010	Rentenkasse, Berufs-Expositions-Matrix	Nein	Berufliche Entwicklung im Alter von 25 bis 48 Jahren (Verzögerungszeit von 10 Jahren)	Jahre in „Outdoor-Berufen	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.

n.b. nicht bewertet

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über den Zusammenhang von arbeitsbedingter UV-Exposition und Plattenepithelkarzinom-Risiko in den einzelnen eingeschlossenen Studien.

Tabelle 4: Qualitative und quantitative Ergebnisse der im systematischen Review eingeschlossenen Studien

Quelle	Qualitatives Ergebnis	Dosis-Wirkungs-Beziehung	Quantitative Ergebnisse (Odds Ratio; 95%KI)	Berücksichtigung relevanter Störgrößen im Studiendesign und/oder statistischer Analyse				
				Alter	Geschlecht	UV-Empfindlichkeit	nicht-arbeitsbedingte UV-Exposition	Rauchen
Marks 1989	Nicht-signifikant erhöhtes Risiko an Plattenepithelkarzinom zu erkranken bei Outdoor-Arbeitern; signifikante Interaktion zwischen Outdoor-Arbeit und Alter hinsichtlich Plattenepithelkarzinom-Risiko (p=0.034); Erhöhtes Plattenepithelkarzinom-Risiko bei Outdoor-Arbeitern über 55 Jahren	Nein	1.7; 0.9-3.3 ; Outdoor- vs. nicht Outdoor-Arbeiter	•				
Green 1996	Nicht-signifikant erhöhtes Risiko an Plattenepithelkarzinom zu erkranken bei Outdoor-Arbeitern; signifikant erhöhtes AK-Risiko bei Outdoor-Arbeitern	Nein	PE-CA: 1.37; 0.80-2.34 ; Outdoor- vs. nicht Outdoor-Arbeiter AK: 2.18; 1.52-3.14; >11 vs. 0 AKs bei Outdoor- vs. nicht Outdoor-Arbeitern	•	•	•		
Pukkala 1996	Erhöhtes Risiko für kutane Plattenepithelkarzinome bei Deckoffizieren und Deckbesatzung	Ja	2.4; 1.3-3.9 ; SIR Deckoffiziere verglichen mit Gesamtbevölkerung	•	•			
Adami 1999	Kein Zusammenhang zwischen Outdoor-Beschäftigung und Häufigkeit von Plattenepithelkarzinomen bei Männern, aber signifikant erhöhtes Risiko für Plattenepithelkarzinom bei weiblichen Outdoor-Arbeitern	Frauen: Ja Männer: Nein	Männer 0.96; 0.91-1.00 Frauen 1.31; 1.09-1.58	•	•			
Hakansson 2001	Plattenepithelkarzinom der Lippen signifikant häufiger bei Bauarbeitern mit hoher UV-Exposition	Nein	2.2; 1.0-4.5	•	•			•
Radespiel-Tröger 2009	Signifikant erhöhtes Risiko an Plattenepithelkarzinom zu erkranken bei Outdoor-Arbeitern im Vergleich zu nicht Outdoor-Arbeitern	nicht bewertet	Männer 2.5; 1.4-4.7; Frauen 3.6; 1.6-8.1 RR Outdoor- vs. nicht Outdoor-Arbeiter	•	•			
Aubry 1985	Positiver Zusammenhang zwischen kumulativer arbeitsbedingter UV-Exposition und Erkrankungen an Plattenepithelkarzinom	nicht bewertet	9.12; 0.99-84.47 ; arbeitsbedingte UV-Exposition zweistellige Variable, Details n.d.	•	•	•	•	
Hogan 1990	Positiver Zusammenhang zwischen landwirtschaftlicher Beschäftigung und Risiko für Plattenepithelkarzinom bei Männern und Frauen	nicht bewertet	Männer 1.49; 1.22-1.82; Frauen 1.83; 1.24-2.71 Landwirtschaft vs. andere Berufe	•	•	•		

Quelle	Qualitatives Ergebnis	Dosis-Wirkungs-Beziehung	Quantitative Ergebnisse (Odds Ratio; 95%KI)	Berücksichtigung relevanter Störgrößen im Studiendesign und/oder statistischer Analyse				
				Alter	Geschlecht	UV-Empfindlichkeit	nicht-arbeitsbedingte UV-Exposition	Rauchen
Gafa 1991	Signifikant erhöhtes Risiko an Plattenepithelkarzinom zu erkranken bei Personen, die länger als 10 Jahre in der Landwirtschaft beschäftigt sind.	nicht bewertet	2.4; 1.01-5.6;					
Gallagher 1995	Signifikanter Zusammenhang zwischen Erkrankungen an Plattenepithelkarzinom und mittlerer, jährlicher, arbeitsbedingter UV-Exposition der letzten 10 Jahre; keine signifikante Assoziation von Plattenepithelkarzinom-Risiko und arbeitsbedingter UV- Lebenszeitexposition	Ja	4.0; 1.2-13.1; hohe vs. niedrige mittlere jährliche arbeitsbedingte UV-Exposition der letzten 10 Jahre	•	•	•		
Rosso 1996	Signifikanter Zusammenhang zwischen Erkrankungen an Plattenepithelkarzinom und Outdoor-Arbeit	Ja	1.6; 1.04-2.47; hohe vs. niedrige arbeitsbedingte UV-Exposition	•	•	•	•	
Perea-Milla Lopez 2003	Signifikanter positiver Zusammenhang zwischen kumulierter arbeitsbedingter UV-Exposition und Erkrankungen an Plattenepithelkarzinom	Nein	11.9; 1.3-108.9; höchstes Quartil vs. keine arbeitsbedingte UV-Exposition	•	•	•		•
Masini 2003	Signifikanter Zusammenhang zwischen Erkrankungen an Plattenepithelkarzinom und Outdoor-Arbeit	nicht bewertet	4.3; 1.6-11.9; Outdoor-Beschäftigung vs. nicht Outdoor-Beschäftigung	•	•			
Mitropoulos 2005	Kein signifikanter Zusammenhang zwischen Erkrankungen an Plattenepithelkarzinom und Outdoor-Arbeit	nicht bewertet	1.38; 0.61-3.14; Bauarbeiter vs. nicht Outdoor-Beschäftigung	•	•	•		
Seidler 2006	Positiver Zusammenhang zwischen Erkrankungen an Plattenepithelkarzinom und Outdoor-Arbeit	nicht bewertet	1.5; 1.2-1.9 männliche Bauarbeiter vs. Büroangestellte	•	•			
Zanetti 2006	Signifikanter positiver Zusammenhang zwischen kumulierter arbeitsbedingter UV-Exposition und Erkrankungen an Plattenepithelkarzinom	Ja	2.2; 1.13-4.08; höchstes Quartil vs. keine arbeitsbedingte UV-Exposition	•	•	•		
Marehbian 2007	Signifikant erhöhtes Risiko an Plattenepithelkarzinom zu erkranken bei landwirtschaftlich Beschäftigten, Platzwärtern, Gärtnern	Ja	17.0; 1.7-172.4; männliche landwirtschaftlich Beschäftigte ≥ 5 Jahre vs. übrige Bevölkerung	•	•	•	•	•
Kenborg 2010	Kein Zusammenhang zwischen Erkrankungen an Plattenepithelkarzinom und Outdoor-Beruf	Nein	1.01; 0.80-1.29; Plattenepithelkarzinom-Risiko am Kopf >10 Jahre Outdoor-Beruf vs. nicht Outdoor-Beruf	•	•	•		

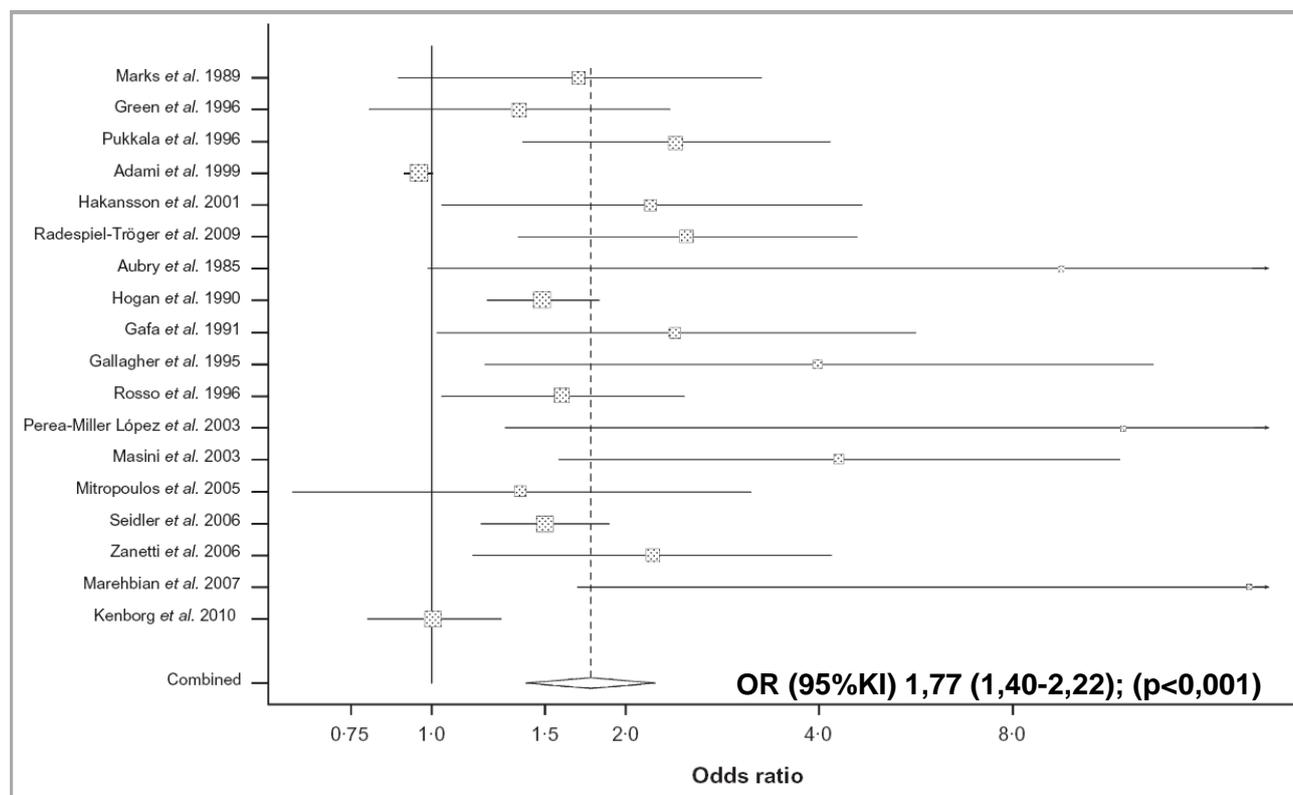
PE-CA: Plattenepithelkarzinom; AK: aktinische Keratose

4.2.2 Quantitative Ergebnisse (Meta-Analyse)

Anhand einer random-effects Meta-Analyse wurden die maximal adjustierten ORs der eingeschlossenen Studien gepoolt.

Die Meta-Analyse zeigt einen signifikanten positiven Zusammenhang von arbeitsbedingter UV-Exposition und Plattenepithelkarzinom der Haut mit [OR (95%KI) 1,77 (1,40-2,22) ($p < 0,001$)] - (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Meta-Analyse (random-effects model) zum Risiko für kutane Plattenepithelkarzinome in Abhängigkeit von arbeitsbedingter Exposition gegenüber natürlicher UV-Strahlung



Sensitivitätsanalysen

Das gepoolte OR (95%KI) in Kohortenstudien (n=6; OR 1,68; 95%KI 1,08-2,63; $p = 0,022$) und Fall-Kontroll-Studien (n=12; OR 1,77; 95%KI 1,37- 2,30; $p < 0,001$) war annähernd identisch.

Anhand einer Meta-Regressions-Analyse konnte gezeigt werden, dass der in den einzelnen Studien gefundene Zusammenhang zwischen arbeitsbedingter UV-Exposition und Plattenepithelkarzinom-Risiko der Haut systematisch von der Messung der arbeitsbedingten UV-Exposition abhängt: Studien, in denen die individuelle arbeitsbedingte UV-Exposition erfasst wurde, fanden systematisch stärkere Zusammenhänge zwischen arbeitsbedingter UV-Exposition und Plattenepithelkarzinom der Haut als

Studien, die anhand der Berufsgruppe eine Abschätzung der arbeitsbedingten UV-Exposition vornahmen ($p=0,020$).

Studien, die die individuelle UV-Empfindlichkeit im Studiendesign oder der Regressionsanalyse als Confounder berücksichtigten, fanden tendenziell stärkere Zusammenhänge zwischen arbeitsbedingter UV-Exposition und Plattenepithelkarzinom der Haut als Studien, die diesen potenziellen Confounder unberücksichtigt ließen ($p=0,06$).

Dies sind Indizien dafür, dass das gepoolte Odds Ratio eine Unterschätzung des wahren Zusammenhangs von arbeitsbedingter UV-Exposition und Plattenepithelkarzinom-Risiko der Haut darstellt.

Weitere Sensitivitätsanalysen

Das gepoolte OR (95%KI) der beiden Studien aus Deutschland (Seidler et al. 2006; Radespiel-Tröger et al. 2009) betrug 1,79 (1,11-2,88) ($p=0.017$).

Auch in den Studien, die in mit Deutschland vergleichbaren Breiten durchgeführt wurden (42. bis 59. Breitengrad, entsprechend der Lage von Deutschland ± 5 Breitengrade; $n=12$), fand sich ein fast identischer Zusammenhang zwischen arbeitsbedingter UV-Exposition und Plattenepithelkarzinom-Risiko (OR; 95%KI 1,70 (1,30 – 2,21); $p<0,001$).

In Studien, die Außenbeschäftigte mit der übrigen Bevölkerung, Nicht-Außenbeschäftigten oder Personen mit teilweiser arbeitsbedingter UV-Exposition verglichen ($n=14$), betrug das gepoolte OR (95%KI) 1,84 (1,44 – 2,35) ($p<0,001$).

In Tabelle 5 sind die Kausalitätskriterien für den Zusammenhang von arbeitsbedingter natürlicher UV-Exposition und Plattenepithelkarzinom der Haut zusammengefasst.

Tabelle 5: Kausalitätskriterien mit Bezug auf den Zusammenhang zwischen arbeitsbedingter natürlicher UV-Exposition und Entstehung von Plattenepithelkarzinomen der Haut

Kausalitätskriterium (nach Gordis, 2004)	Bemerkungen bezogen auf den Zusammenhang von arbeitsbedingter UV-Exposition und Plattenepithelkarzinom der Haut
1. Temporalität	Prospektive Kohortenstudien zeigen signifikant positiven Zusammenhang.
2. Stärke des Zusammenhangs	Die vorliegende epidemiologische Evidenz stützt die Annahme, dass Personen mit langjähriger Außenbeschäftigung im Vergleich zu Innenbeschäftigten ein im Mittel um etwa 100% höheres Risiko für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen haben.
3. Dosis-Wirkungs-Beziehung	In 6 Studien wurde eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nachgewiesen.
4. Replikation in verschiedenen Studien	16 Studien fanden einen positiven Zusammenhang, 2 Studien keinen Zusammenhang und keine Studie einen inversen Zusammenhang zwischen arbeitsbedingter UV-Exposition und Entstehung von Plattenepithelkarzinomen der Haut.
5. Biologische Plausibilität	Die biologische Plausibilität ist gegeben und war Ausgangspunkt der Diskussion.
6. Miteinbeziehung alternativer Erklärungen (Bias, Confounding, Subgruppeneffekt, etc.)	Die vorliegende Meta-Analyse stützt sich auf maximal adjustierte Odds Ratios und zeigt, dass Ungenauigkeit in der Messung der arbeitsbedingten UV-Exposition sowie fehlende Adjustierung für individuelle UV-Empfindlichkeit zu einer Unterschätzung des Zusammenhangs führen. Eine alternative Erklärung des gefundenen Zusammenhangs zwischen arbeitsbedingter UV-Exposition und Entstehung von Plattenepithelkarzinomen der Haut kann basierend auf den vorliegenden Daten praktisch ausgeschlossen werden.
7. Risikoreduktion nach Beendigung der Exposition oder Intervention	In Interventionsstudien wurde nachgewiesen, dass Sonnenschutz zu einer reduzierten Inzidenz von aktinischen Keratosen führt.
8. Übereinstimmung mit generellem Wissen und anderen etablierten Zusammenhängen	Siehe Punkt 5, dieses Kriterium ist erfüllt.

4.3 Schlussfolgerung und Empfehlung

Der Systematische Review und die Meta-Analyse geben eine aktuelle und vollständige Übersicht über die derzeitige epidemiologische Evidenz zum Zusammenhang zwischen arbeitsbedingter UV-Exposition und Risiko für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen der Haut.

Epidemiologische Studien zeigen einen konsistenten, vielfach replizierten, statistisch signifikanten und klinisch relevanten Zusammenhang zwischen arbeitsbedingter UV-Exposition und steigendem Risiko für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen der Haut. Die vorliegende epidemiologische Evidenz stützt die Annahme, dass in Deutschland Beschäftigte mit langjähriger Außentätigkeit im Vergleich zur übrigen Bevölkerung ein im Durchschnitt um etwa 100% höheres Risiko für die Entwicklung von kutanen Plattenepithelkarzinomen haben.

5. Natürliche UV-Exposition in Freizeit und Beruf

Die Entwicklung chronischer UV-Schäden der Haut beim Menschen hängt neben konstitutionellen Faktoren (u. a. genetische Prädisposition, UV-Hauttyp) von der kumulativen UV-Lebensdosis ab. Wichtige Expositionsquellen sind Aufenthalte im Freien in Freizeit und Urlaub, arbeitsbedingte Tätigkeiten im Freien, Exposition mit künstlicher UV-Strahlung im Beruf, aber auch Besuche von Solarien oder die Anwendung von Phototherapien. Die Strahlung dieser Expositionsquellen, die Solarstrahlung (bezüglich der Haut: Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom, Melanom) und UV-emittierende Bräunungsgeräte (bezüglich der Haut: Melanom, bezüglich der Augen: Melanom, insbesondere Aderhaut- und Ziliarkörpermelanom) hat die IARC 2012 als Humankarzinogen eingestuft (IARC 2012).

In den letzten Jahren sind die Kenntnisse zum quantitativen Ausmaß von arbeitsbedingten und nicht arbeitsbedingten solaren UV-Belastungen deutlich gewachsen.

Neuere Daten zu arbeitstäglichen solaren UV-Expositionen aus arbeitsbedingter Tätigkeit im Freien im Vergleich zu denen von nicht im Freien Arbeitstätigen, wie Innenbeschäftigten, Jugendlichen sowie Kindern, wurden aus Untersuchungen für verschiedene geografische Breiten in einem Review zusammengetragen (Godar 2005). Danach akkumulieren Beschäftigte (bestimmt für die Brustposition) durch arbeitsbedingte Tätigkeit im Freien 7-10 % der solaren Globalstrahlung im Vergleich zu

rund 3 % bei Arbeitstätigkeit nicht im Freien. Diese Relationen sind im Wesentlichen unabhängig von der geografischen Breite. Danach sind Personen durch arbeitsbedingte Tätigkeiten im Freien im Mittel zumindest zwei- bis dreifach höher UV-belastet als nicht im Freien Tätige oder als Jugendliche und 2-3fach höher belastet als Kinder.

In Forschungsprojekten für das Bundesministerium für Bildung und Forschung BMBF-07UVB54B (Knuschke und Krins 2000), BMBF-07UVB54C/3 (Knuschke et al. 2004) und für die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin BAuA F1777 (Knuschke et al. 2007) wurde mittels UV-Personenmonitoring die Verteilung der individuellen, photobiologisch effektiven solaren UV-Expositionen, differenziert nach Beruf, Freizeit und Urlaub, in der Bevölkerung in Deutschland im Jahresverlauf untersucht (n=1070 Personenjahre). In der Untersuchung von Knuschke et al. (2007) wurden je drei Berufsgruppen ständig im Freien Beschäftigter und drei Berufsgruppen mit wechselndem Arbeitsfeld (innen und im Freien) untersucht.

Tabelle. 6: Arbeitsbedingte Erhöhung der mittleren UV-Personendosis von exemplarischen Beschäftigtengruppen mit mehr als 80 % tätigkeitsbedingter Beschäftigung im Freien (Bauarbeiter/Hochbau; Landarbeiter vorrangig in Fahrzeugkabinen; Müllwerker) bzw. mit wechselndem Tätigkeitsfeld (Sportlehrer, Kindergärtnerinnen, Fensterputzer) in Relation zu Vergleichsgruppen (UV-Referenzbasisexposition^{*)}, Bevölkerung Deutschlands); nach Knuschke (2011)

Berufsgruppen	UV-Jahresexposition im Vergleich zur Jahresexposition von Innenbeschäftigten
	%
Innenbeschäftigte^{*)} / UV-Referenzbasisexposition^{**)}	100^{**)}
Deutsche Bevölkerung (erste Abschätzung, insbesondere bezüglich Urlaubsanteil)	185
Bauarbeiter	470
Landarbeiter	260
Müllwerker	310
Kindergärtnerinnen	270
Sportlehrer	200
Glasreiniger	170 ^{***)} (390-760)

^{*)} Innenbeschäftigte (n = 140) aus Knuschke et al. (2004)

^{**)} UV-Referenzbasisexposition: Arbeitstätlicher und Freizeitanteil von Innenbeschäftigten (n = 140) aus UV-Personendosimetrie + fiktive minimale Urlaubsexposition am Wohnort bei geringen Freizeitaktivitäten im Freien (Knuschke et al. 2007)

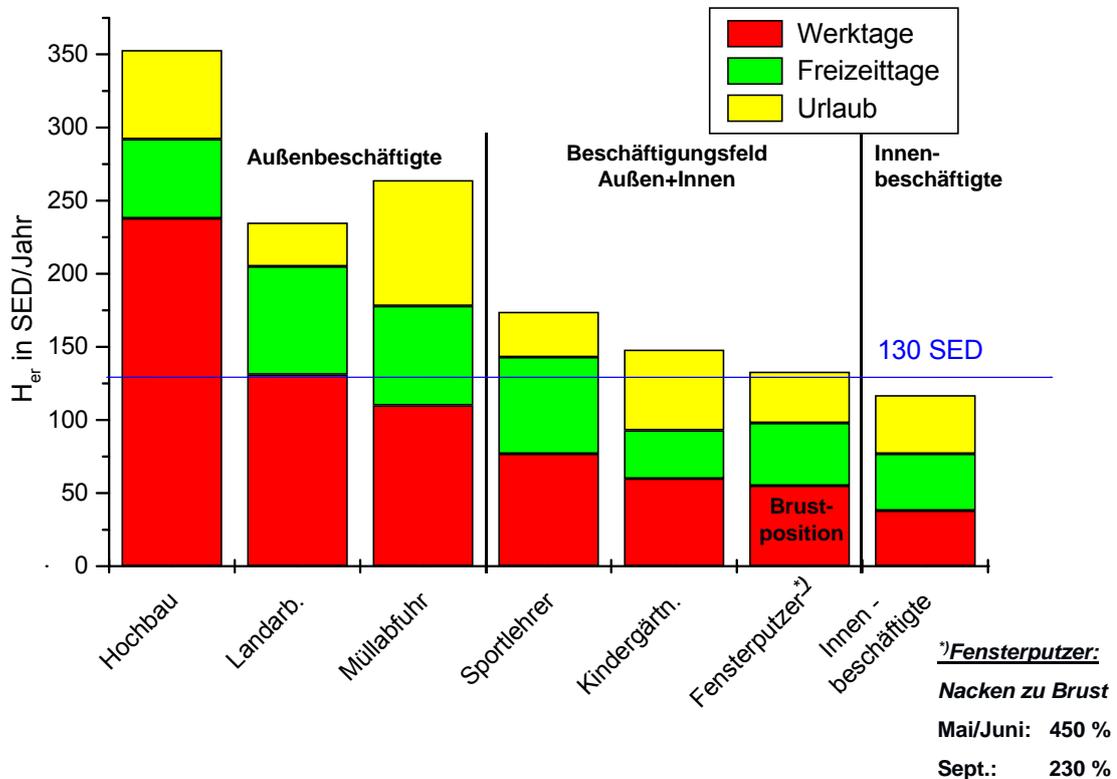
^{***)} Daten für die Brustposition (demgegenüber Verhältnis Nackenmesswert zu Brustmesswert: Mai/Juni 450 %, September 230 %)

Die mittlere kumulative UV-Jahresdosis der drei o. g. Beschäftigtengruppen mit überwiegender Tätigkeit im Freien liegt bei 260 bis 470 % (bezogen auf die UV-Referenzbasisexposition = Innenbeschäftigte mit geringem Anteil im Freien in Freizeit und Urlaub am Wohnort). Bezogen auf die mittlere UV-Jahresexposition der Bevölkerung in Deutschland sind das 140 bis 250 %. Für die drei Beschäftigtengruppen mit wechselndem Tätigkeitsfeld sind es 170 bis 270 % bezogen auf die UV-Referenzbasisexposition und 90 bis 150 % (Nackten Glasreiniger: 210 bis 410 %) bezogen auf die mittlere UV-Jahresexposition der Bevölkerung in Deutschland.

Die mittleren erythem-effektiven UV-Jahresexpositionen für die Brustposition in SED/Jahr (Maßeinheit SED: siehe Anmerkung in Tabelle 1) aus Arbeitstagen, Freizeittagen und Urlaub für die o. g. Tätigkeitsfelder sind in Abbildung 2 in Relation zum mittleren UV-Expositionslevel der Bevölkerung Deutschlands (Knuschke et al. 2008, Knuschke 2011) dargestellt. Es wurden 15 Beschäftigte je Gruppe untersucht. Abbildung 2 beruht auf den Ergebnissen aus kontinuierlichen, täglichen Messungen an je 5 Personen je Gruppe über 52 Wochen.

Die Ergebnisse korrespondieren sehr gut mit den ebenfalls mitteleuropäischen Daten aus Dänemark (Thieden et al. 2004) mit erythem-effektiven UV-Jahresdosen für Gärtner mit 224 SED bei 55 % Anteil aus Arbeitstagen und 132 SED für Innenbeschäftigte.

Abbildung 2: Kumulative UV-Jahresdosis H_{er} in SED/Jahr und Anteile aus Werktagen, Wochenendtagen und Urlaubstagen ständig oder teilweise im Freien Beschäftigter sowie Innenbeschäftigter im Vergleich zur mittleren UV-Jahresexposition der Bevölkerung Deutschlands (Knuschke et al. 2007; Knuschke 2011)



© Unverricht, Knuschke 2005

Die tatsächliche Belastung bestimmter Körperstellen hängt dabei von vielen Faktoren ab, wie z. B. der Lage der Körperstelle, Hautschutzverhalten (z. B. Kleidung), Art der Tätigkeit, typische Arbeitszeit, geographische Breite, Höhe des Einsatzortes, Reflexion durch das Umfeld (Albedo). Dabei ist der werktägliche Anteil an der kumulativen UV-Jahresdosis der bestimmende Anteil.

Die Ergebnisse der internationalen Untersuchungen sowie der Arbeiten von Knuschke zeigen, dass Personen durch arbeitsbedingte Tätigkeiten im Freien im Mittel etwa zwei- bis dreifach höher UV-belastet sind als Personen, die in Innenräumen arbeiten (Indoorworker).

6. Risikofaktoren und konkurrierende Ursachen für die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen

UV-Strahlung ist auf Bevölkerungsebene mit Abstand der relevanteste, aber nicht der einzige mögliche ursächliche Risikofaktor für die Entstehung kutaner Plattenepithelkarzinome (Madan et al. 2010). Folgende konkurrierende oder modulierende Ursachen sind in die Bewertung einer Kausalität einzubeziehen:

- Das Auftreten von Malignomen an der Haut wird wesentlich von genetischen Faktoren determiniert. Unter Berücksichtigung des geltenden Sozialrechts ist die genetische Disposition jedoch nicht für die Feststellung, ob eine Berufskrankheit vorliegt, von Bedeutung, da die Sonnenempfindlichkeit sowohl für die Gefährdung durch die arbeitsbedingte als auch durch die nicht arbeitsbedingte Exposition maßgeblich ist. Eine Person mit einem sonnenempfindlichen Hauttyp ist stärker gefährdet (Vorverlegung des Erkrankungszeitpunktes und häufigeres Auftreten von Hautmalignomen). Dies ist für die Prävention, nicht aber für die Anerkennung einer Berufskrankheit von Bedeutung, da nicht die absolute, sondern die relative UV-Dosis als Bewertungsmaßstab herangezogen wird (s. u.).
- Pigmentierungsdefekte: erworbene, z. B. Vitiligo, angeborene, z. B. Albinismus.
- Immunsuppression, z. B. infolge Organtransplantation.
- Gestörte DNA-Repairmechanismen.
- Chronische Hautveränderungen, besonders auch chronische Wunden (Lupus vulgaris, Lupus erythematoses, chronische Ulzera, Verbrennungsnarben).
- Virusinfektionen, virale Karzinogene: humane Papillomviren bei Immunsupprimierten oder Risikogruppen.
- Alkohol- und Nikotinabusus (Karagas et al. 1992).
- Ionisierende Strahlen (Ong et al. 1999).
- Relevante Stoffe für die Berufskrankheit Nr. 5102 wie Arsen, Teer/polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Tabak, aber auch ionisierende Strahlen. Wang et al. (2005) untersuchten die Wirkungen von geringen Dosen UVA und Benzo(a)pyren (BaP) auf die Tumorenrate bei Mäusen und konnten einen synergistischen Effekt nachweisen.

7. Hinweise zur Beurteilung der UV-Exposition und zur Begutachtung

7.1 Abgrenzung der „bestimmten Personengruppen“

Zusammenfassend lassen sich Personengruppen identifizieren, die eine besondere solare UV-Exposition in ihrer Arbeitstätigkeit haben (u. a. Treier et al. 2000). Dazu gehören u. a. (Berufsangaben betreffen jeweils beide Geschlechter):

- Arbeiten im Freien, die insbesondere vorkommen in folgenden Bereichen:
 - Land- und Forstwirtschaft
 - Fischerei und Seefahrt
 - Baugewerbe und Handwerk (z. B. Dachdecker, Zimmerleute, Bauarbeiter, Maurer, Stahlbauschlosser, Schweißer an Brücken)
 - Straßenarbeiter
 - Bademeister, Bergführer u. ä.

In Deutschland gibt es etwa 2 Mio. Arbeitnehmer mit Beschäftigungsfeldern im Freien (Unverricht et al. 2004).

Weiterhin zu berücksichtigen sind:

- Arbeiten im Ausland (in südlichen Ländern) und auf See

Für die aufgeführten Berufsgruppen liegen personendosimetrische Messdaten aus den o. g. Studien vor, die eine relevante arbeitsbedingte Exposition gegenüber natürlicher UV-Strahlung belegen.

7.2. Hinweise zur Beurteilung der arbeitsbedingten Verursachung

Schaubberger (1992) gibt für Innenarbeiter eine UV-Belastung von 3 bis 5 % der jährlichen UV-Umgebungsstrahlung, für Außenarbeiter 10 % an.

Diffey (1987) sieht in der UV-Belastung ein Verhältnis bei Außen- zu Innenarbeitern von 2,25, Schothorst et al. (1985) von 3,0.

Sowohl aus den epidemiologischen als auch experimentellen Studien, die oben aufgeführt wurden, kann zusammenfassend sowohl hinsichtlich der UV-Belastung als auch des Risikos für Plattenepithelkarzinome der Haut bei Außenarbeitern ein etwa 2 bis 3fach höherer Anteil grob abgeleitet werden.

Die durchschnittliche Expositionsdauer für die Entstehung einer photoinduzierten Karzinogenese beträgt nach Ziegler et al. (1989) 40 Jahre, Tronnier et al. (1989) geben etwa 15 bis 30 Jahre Arbeiten im Freien an, wobei sie auf die Schwierigkeiten zur Abgrenzung nicht arbeitsbedingter Belastungen hinweisen. Es werden jedoch auch deutlich kürzere Zeiten von weniger als 10 Jahren (Stern et al. 1988; Morison et al. 1998) angegeben.

Im Einzelfall ist eine belastbare Erhebung von nicht arbeitsbedingter und arbeitsbedingter UV-Exposition erforderlich.

Bei der Quantifizierung der arbeitsbezogenen UV-Arbeitsbelastung müssen verschiedene Parameter, die die Wirksamkeit der UV-Strahlung beeinflussen, beachtet werden. Die Exposition mit relevanter UV-Strahlung ist insbesondere abhängig vom Sonnenstand, von meteorologischen Faktoren und von der Strahlungsverteilung an der Körperoberfläche. An der nicht bedeckten Körperoberfläche von ständig im Freien Beschäftigten ist die höchste Dosis in der Nacken-/ Halsregion etwa doppelt so hoch wie am Gesicht und Handrücken (Knuschke et al. 2004; Knuschke et al. 2007). Diese Besonderheiten müssen in die Beurteilung einbezogen werden.

Aufgrund der vielfältigen Einflussfaktoren lässt sich aus der epidemiologischen Literatur kein belastbares Dosis-Maß für die Anerkennung eines Plattenepithelkarzinoms der Haut bei natürlicher UV-Strahlung ableiten.

Auf der Grundlage wissenschaftlicher Ergebnisse und Überlegungen zu den notwendigen versicherungsrechtlichen Voraussetzungen für eine Berufskrankheit wird folgendes Verfahren für die Begutachtung empfohlen:

- Die Diagnose eines Plattenepithelkarzinoms der Haut oder einer multiplen aktinischen Keratose ist gesichert.
- Die Lokalisation an einer Hautregion, die unmittelbar durch UV-Strahlen in der konkreten Arbeitstätigkeit betroffen wurde, ist nachgewiesen.
- Ein chronischer Lichtschaden der Haut ist nicht notwendige Voraussetzung für die Anerkennung. Begründet wird dies damit, dass im höheren Lebensalter chronische Lichtschäden gehäuft auftreten und eine Abhängigkeit von der individuellen Hautpflege besteht. Im Einzelfall kann dies jedoch ein zusätzliches Kriterium zur Beurteilung des Ausmaßes der UV-Belastung als Stützkriterium sein.
- Der Hauttyp spielt grundsätzlich keine Rolle für die Anerkennung, er hat einen Einfluss auf den möglichen Zeitpunkt des Auftretens eines Plattenepithelkarzinoms der Haut.

Nach Schaart et al. (1993) führt wegen der überadditiven Dosis-Wirkungs-Beziehung eine einprozentige Zunahme der biologisch wirksamen UV-Bestrahlung zu einer Zunahme der Plattenepithelkarzinome der Haut um 2,5 %. Linear extrapoliert würde demnach eine zusätzliche UV-Belastung von 40 % zu einer Zunahme des Plattenepithelkarzinomrisikos um 100 % führen. Das heißt, wenn zu der individuellen, nicht versicherten UV-Lebensbelastung, eine zusätzliche, durch die Außentätigkeit bedingte kumulative UV-Belastung von mehr als 40 % der alltäglichen UV-Lebensbelastung hinzugekommen ist, müsste davon ausgegangen werden, dass der Anteil der arbeitsbedingten Verursachung den der nicht arbeitsbedingten Verursachung überwiegt (Drexler und Diepgen 2000).

Diese theoretischen, auf experimentell gewonnenen Ergebnissen beruhenden Berechnungen stimmen relativ gut überein mit epidemiologischen Daten aus den USA (Armstrong und Krickler 2001). Die Autoren beschreiben den Zusammenhang zwischen altersstandardisierten Inzidenzraten von Plattenepithelkarzinomen, Basalzellkarzinomen und malignen Melanomen in zehn US-amerikanischen Bundesstaaten unterschiedlicher geographischer Breite (von Seattle 47,5° N bis New Orleans 30,0° N). Es zeigt sich eine starke positive Korrelation zwischen gemessener durchschnittlicher jährlicher UV-Strahlung und den Inzidenzraten für Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome bei Männern und Frauen (Korrelationskoeffizienten: Plattenepithelkarzinom 0,82 bei Männern und 0,78 bei Frauen; Basalzellkarzinom 0,81 bei Männern und 0,80 bei Frauen), nicht aber für maligne Melanome (Korrelationskoeffizient 0,02 bei Männern und 0,07 bei Frauen). Den steilsten Anstieg zeigt das Plattenepithelkarzinom, wobei die Kurven für Männer und Frauen parallel verlaufen und sich ebenfalls mindestens eine Verdoppelung der Inzidenzrate bei 40 % zusätzlicher UV-Strahlung ableiten lässt.

Zanetti et al. (2006) haben in einer Fallkontrollstudie mit Patienten aus ganz Europa verschiedene Risikofaktoren für Hauttumore multivariat betrachtet. Unter anderem wurden auch die nach bestrahlter Körperregion gewichteten, lebenslangen Expositionsstunden des gesamten Integuments in die Berechnungen einbezogen. Entsprechend dem multivariaten Modell würde danach eine zusätzliche arbeitsbedingte Sonnenbelastung von mehr als 3.878 gewichteten Stunden zu einem adjustierten Odds Ratio von 2,2 für Plattenepithelkarzinome führen (Zanetti et al. 2006). Geht man von einem Achtstundentag und von 200 Arbeitstagen pro Jahr aus, würde dieser Wert bei einer Exposition von Kopf und oberen Extremitäten in rund 12 Jahren erreicht werden, was im Einklang mit den epidemiologischen Studien steht.

Ein in Deutschland lebender Mensch, der nicht im Freien arbeitet, ist während eines Jahres durchschnittlich etwa gegenüber 130 SED (standardisierten Erythemdosen) natürlichen Ursprungs (Sonne) exponiert. Bei im Freien Beschäftigten kommen durch die Arbeit nach bisherigen Erkenntnissen durchschnittlich (d. h. ganzjährig und ganztätig im Freien tätig, sogenannte volle Outdoorarbeitsjahre) 170 SED hinzu, wie sich aus den Messungen von Knuschke et al. (2008) ableiten lässt. Für einen Beschäftigten lässt sich die individuelle, nicht arbeitsbedingte UV-Exposition (A) mit $130 \text{ SED} \times \text{Lebensalter}$ und die arbeitsbedingte UV-Exposition (B) mit durchschnittlich $170 \text{ SED} \times \text{volle Outdoorarbeitsjahre}$ errechnen. Besteht eine arbeitsbedingte Sonnenexposition nur an einem Teil der Arbeitstage oder nur zu bestimmten Uhrzeiten, erfolgen entsprechend der Intensität der UV-Strahlung errechenbare Abschläge. Beispielsweise erreichen zwei Drittel der UV-Strahlung die Erde zwischen 10.00 und 14.00 Uhr (Sonnenszeit). Ein Beschäftigter, der nur bis 10.00 und dann wieder ab 14.00 Uhr im Freien tätig ist, wäre dem zufolge nicht 170 SED, sondern nur ein Drittel davon, also ca. 56,6 SED zusätzlich exponiert. Umgekehrt kann ein im Freien Beschäftigter auch einer höheren Dosis ausgesetzt sein, wenn er beispielsweise in den Tropen oder in großer Höhe arbeitet. Einen Überblick über die Zahl der Jahre, die vollständig im Freien gearbeitet werden müssen, um eine um 40 % zusätzliche arbeitsbedingte UV-Exposition zu erwerben, gibt Tabelle 7. Wird nur ein Teil des Tages im Freien gearbeitet, muss die Tätigkeit entsprechend länger ausgeübt worden sein (z. B. Verdoppelung der geforderten Jahre bei nur 50 %iger Tätigkeit im Freien).

Tabelle 7: Volle Outdoorarbeitsjahre, bei der die arbeitsbedingte Exposition zu 40 % zusätzlicher, arbeitsbedingter UV-Belastung führt (Grundannahmen: Individuelle UV-Exposition 130 SED/Jahr und zusätzliche arbeitsbedingte Belastung in Deutschland 170 SED/Jahr)

Alter (Jahre)	50	60	70	80
Kumulierte, nicht arbeitsbedingte, lebenslange UV-Exposition (SED)	6500	7800	9100	10400
Zusätzliche arbeitsbedingte Exposition in Höhe von 40 % (SED)	2600	3100	3640	4160
Volle Outdoorarbeitsjahre zur Annahme der arbeitsbedingten Verursachung	15	18	21	24

Dieser Vorschlag, eine überwiegend arbeitsbedingte Verursachung bei einer zusätzlichen UV-Exposition von 40 % im Hautareal, wo sich der Tumor entwickelt hat, anzunehmen, ist aus epidemiologischen Daten zwar nicht direkt ableitbar, jedoch ist er als eine

Entscheidungsregel zur Bewertung von Plattenepithelkarzinomen als Berufskrankheit in der Einzelfallprüfung geeignet: Er berücksichtigt sowohl die bestverfügbaren aktuellen wissenschaftlichen Daten als auch die klinische Erfahrung und ist mit beiden konsistent.

Die Annahme, dass eine zusätzliche arbeitsbedingte UV-Belastung von 40 % am Ort der Tumorentstehung für eine überwiegend arbeitsbedingte Verursachung spricht, hat damit den Charakter einer Konvention auf der Basis der bestverfügbaren aktuellen wissenschaftlichen Datenlage und der klinischen Erfahrung und ist dem Fortschritt der wissenschaftlichen Erkenntnisse anzupassen.

8. Anzeigekriterien für einen begründeten Verdacht

Anzeigekriterien für einen begründeten Verdacht auf das Vorliegen eines arbeitsbedingt verursachten Plattenepithelkarzinoms oder von multiplen aktinischen Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung sind:

- Zweifelsfreie Sicherung der Diagnose (für aktinische Keratosen ist die histologische Untersuchung nicht zwingend erforderlich)
- Lokalisation der Hautveränderungen an arbeitsbedingt exponierten Körperstellen
- Ausreichend intensive arbeitsbedingte UV-Exposition (zur Orientierung dient Tabelle 7)

Literatur:

- Adami J, Gridley G, Nyren O et al. Sunlight and non-Hodgkin's lymphoma: a population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 80: 641-5. (1999)
- AIRC 2009: Fatiha El Ghissassi, Robert Baan, Kurt Straif, Yann Grosse, Béatrice Secretan, Véronique Bouvard, Lamia Benbrahim-Tallaa, Neela Guha, Crystal Freeman, Laurent Galichet, Vincent Cogliano, on behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens—Part D: radiation. *Lancet Oncol* 10: 751-752 (2009)
- Armstrong BK, Krickler A.: The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem and Photobiol B: Biology* 63: 8-18 (2001).
- Aubry F, MacGibbon B. Risk factors of squamous cell carcinoma of the skin. A case-control study in the Montreal region. *Cancer* 55: 907-11 (1985)
- Bauer A, Diepgen TL, Schmitt J. Is occupational solar ultraviolet irradiation a relevant risk factor for basal cell carcinoma? A systematic review and meta-analysis of the epidemiological literature. *Br J Dermatol* 165: 612-625 (2011)
- Breitbart EW, Wende A, Mohr P, Greinert R, Volkmer B: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Hautkrebs. Heft 22. Robert Koch-Institut, Berlin (2004)
- Büttner PG, Raasch BA. Incidence rates of skin cancer in Townsville, Australia. *Int J Cancer* 78 (5): 587-593 (1998)
- Corona R, Dogliotti E, D'Errico M, Sera F, Iavarone I, Baliva G, Chinni LM, Gobello T, Mazzanti C, Puddu P, Pasquini P: Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. *Arch Dermatol*. 137:1162-1168 (2001)
- DDG Leitlinie Aktinische Keratosen, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 013/041; siehe unter <http://leitlinien.net/>
- Diepgen TL, Mahler V: The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 146 Suppl.61: 1-6 (2002).
- Diffey BL, Gibson CJ, Haylock R, McKinlay AF: Outdoor ultraviolet exposure of children and adolescents. *Br J Dermatol* 134: 1030-1034 (1996).
- Diffey BL: Analysis of the risk of skin cancer from sunlight and solaria in subjects living in Northern Europe. *Photodermatol* 4:118-126 (1987)
- Downs N, Parisi A, Schouten P: Basal and squamous cell carcinoma risks for golfers: an assessment of the influence of tee time for latitudes in the Northern and Southern hemispheres. *J Photochem Photobiol B* 105:98-105 (2011).
- Drexler H, Diepgen TL: Lichtinduzierter Hautkrebs als Berufskrankheit? *Zbl Arbeitsmed* 50:374-378 (2000)
- EU-Richtlinie 2006: Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rats über Mindestvorschriften zum Schutz von Sicherheit und Gesundheit der Arbeitnehmer vor der Gefährdung durch physikalische Einwirkungen (künstliche optische

- Strahlung) (19. Einzelrichtlinie im Sinne des Artikels 16 Absatz 1 der Richtlinie 89/391/EWG) L 114/38 DE Amtsblatt der Europäischen Union 27.4.2006
- Fitzpatrick TB: The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch. Dermatol.* 124, 869-871 (1988)
- Forschungsgemeinschaft Urlaub und Reisen e.V. F.U.R.: „Reiseanalyse RA 2001 - Kurzfassung“ (2000)
- Frost C, Williams G, Green A: High incidence and regression rates of solar keratoses in a Queensland community. *J Invest Dermatol* 115: 273-7 (2000).
- Fu W, Cockerell C.: The Actinic (Solar) Keratosis. *Arch Dermatol* 139: 66-70 (2003).
- Gafa L, Filippazzo MG, Tumino R et al. Risk factors of nonmelanoma skin cancer in Ragusa, Sicily: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2: 395-9 (1991).
- Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD et al. Sunlight exposure, pigmentation factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. II. Squamous cell carcinoma. *Arch.Dermatol* 131: 164-9 (1995).
- Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, Fincham S, Coldman AJ, McLean DI et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. I. Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 131:157-63 (1995).
- Godar DE. UV doses worldwide. *Photochem Photobiol.* 81:736-49 (2005).
- Gordis L.:*Epidemiology.* Elsevier Science, Portland 2004
- Green AC, Williams G, Neale R, Hardt V, Leslie D, Parsons P, Marks GC, Gaffney P, Battistutta D, Frost C, Lang C, Russell A: Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet* 354:723-29 (1999)
- Green A, Battistutta D, Hart V, Leslie D, Weedon D: Skin cancer in a subtropical Australian population: incidence and lack of association with occupation. The Nambour Study Group. *Am J Epidemiol.* 144:1034-40 (1996).
- Hakansson N, Floderus B, Gustavsson P, Feychting M, Hallin N: Occupational sunlight exposure and cancer incidence among Swedish construction workers. *Epidemiology* 12:552-7 (2001).
- Hogan DJ, Lane PR, Gran L, Wong D: Risk factors for squamous cell carcinoma of the skin in Saskatchewan, Canada. *J Dermatol Sci.* 1:97-101 (1990)
- Hoeppe P, Oppenrieder A, Erianto P, Koepke P, Reuter J, Seefeldner D, Nowack D: Visualization of UV exposure on the human body based on data from a scanning UV-measuring system. *Int J Biometeorol* 49:18-25 (2004).
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Solar and Ultraviolet Radiation. 55. International Agency for Research on Cancer, Lyon (1992)
- IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Radiation. Vol 100D. International Agency for Research on Cancer, Lyon (2012)

- Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, Baron JA, Mott LA, Stern RS: Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. Skin Cancer Prevention Study Group. JAMA 267:3305-3310 (1992)
- Keck G, Cabaj A, Schauburger G: UV-Exposition der österreichischen Bevölkerung durch solare Strahlung in Beruf, Freizeit und Urlaub sowie durch die Nutzung von Solarien. Beiträge Lebensmittelangelegenheiten Veterinärverwaltung Strahlenschutz 1:1-178 (1992)
- Kenborg L, Jorgensen AD, Budtz-Jorgensen E et al. Occupational exposure to the sun and risk of skin and lip cancer among male wage earners in Denmark: a population-based case-control study. Cancer Causes Control (2010).
- Knuschke P, Krins A: UV-Personendosimetrie Teil B: Mit Verwendung des Polysulfonfilms als UV-Sensor. Hannover: Universitätsbibliothek und Technische Informationsbibliothek 2000. (F00B1544). Schlussbericht BMBF-Vorhaben 07UVB54B (2000)
- Knuschke P, Kurpiers M, Koch R, Kuhlisch W, Witte K: Mittlere UV-Expositionen der Bevölkerung. Hannover: Technische Informationsbibliothek (F05B898). Schlussbericht BMBF-Vorhaben 07UV-B54C/3 (2004).
- Knuschke P, Unverricht I, Ott G, Janssen M: Personenbezogene Messung der UV-Exposition von Arbeitnehmern im Freien. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Forschung, F 1777; Dortmund/Berlin/Dresden ISBN 978-3-88261-060-4 (2007).
- Knuschke P: Baseline-Reference of individual solar UV-Exposures' to assess the additional risk caused by sunbed use. 5th International Conference of the European Society of Skin Cancer Prevention EUROSKIN "Reducing the Health Risks of Sunbed Use - Needs for Further European Harmonization of Regulations", Hamburg, 14.-17.09.2007, Abstracts (2007)
- Knuschke P, Janßen M, Ott G. Referenzbasis solarer UV-Expositionen zur Bewertung der Expositionslevel in der Bevölkerung und an Arbeitsplätzen im Freien. In: Licht und Gesundheit, Hrg.: Kaase H, Serick F, Berlin 24-29, ISBN3-9807635-0-3 (2008)
- Knuschke P. Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der beruflichen solaren UV-Expositionen. Dermatol Beruf Umwelt 59 78-83 (2011).
- Koepke P, Anwender D, Mech M, Oppenrieder A, Reuder J, Ruggaber A, Schreier M, Schwander H, Schween J: Actual state of the UV radiation transfer model package star. In : Fischer and Sohn (Eds.) IRS2004: Current problems in Atmospheric Radiation A.Deepak Publ., Hampton, USA (2006).
- Konetzke G, Rebohle E, Heuchert G: Berufskrankheiten. Gesetzliche Grundlagen zur Meldung, Begutachtung und Entschädigung. Volk und Gesundheit, Berlin (1987)
- Lim HW, Cooper .: The health impact of solar radiation and prevention strategies: Report of the Environment Council, American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol. 41(1):81-99. (1999)

- Luger AP: Altersverteilung und Lokalisation der Hautkarzinome. Wiener klin. Wochenschr. 83:767-774 (1971)
- Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. Lancet 375(9715):673-685. (2010).
- Marehbian J, Colt JS, Baris D, Stewart P, Stukel TA, Spencer SK et al. Occupation and keratinocyte cancer risk: a population-based case-control study. Cancer Causes Control 18:895-908 (2007).
- Marks R, Jolley D, Dorevitch AP, Selwood, TS. : The incidence of non-melanocytic skin cancers in an Australian population: results of a five-year prospective study. Med J Aust. 150 (9): 475-8. (1989).
- Marks R: The epidemiology of non-melanoma skin cancer: who, why and what can we do about it. J Dermatol. 22(11):853-7 (1995)
- Masini C, Fuchs PG, Gabrielli F, Stark S, Sera F, Ploner M, Melchi CF, Primavera G, Pirchio G, Picconi O, Petasecca P, Cattaruzza MS, Pfister HJ, Abeni D: Evidence for the association of human papillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma in immunocompetent individuals. Arch Dermatol. 139: 890-4 (2003)
- Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS: Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. Br J Dermatol 142: 1154-1159 (2000)
- Miller DL, Weinstock MA: Nonmelanoma skin cancer in the United States: Incidence. J Am Acad Dermatol 30: 774-8 (1994)
- Mitropoulos P, Norman R. Occupational nonsolar risk factors of squamous cell carcinoma of the skin: a population-based case-controlled study. Dermatol Online.J 11 (2): 5. (2005)
- Morison WL, Baughman RD, Day RM, Forbes PD, Hoenigsmann H, Krueger GG, Lebwohl M, Lew R, Naldi L, Parrish JA, Piepkorn M, Stern RS, Weinstein GD, Whitmore SE: Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. Arch Dermatol 134:595-598 (1998)
- Ong CS, Keogh AM, Kossard S et al.: Skin cancer in Australian heart transplant recipients. J Am Acad Dermatol 40:27-34 (1999)
- Perea-Milla LE, Minarro-Del Moral RM, Martinez-Garcia C, Zanetti R, Rosso S, Serrano S et al.: Lifestyles, environmental and phenotypic factors associated with lip cancer: a case-control study in southern Spain. Br.J Cancer 88: 1702-7 (2003).
- Pukkala E, Saarni H. Cancer incidence among Finnish seafarers, 1967-92. Cancer Causes Control 7: 231-9 (1996)
- Radespiel-Tröger M, Meyer M, Pfahlberg A, Lausen B, Uter W, Gefeller O: Outdoor work and skin cancer incidence: a registry-based study in Bavaria. Int Arch Occup.Environ.Health 82: 357-63 (2009)
- Rosso S, Zanetti R, Martinez C, Torno MJ, Schraub S, Sancho-Garnier H, Franceschi S, Gafa L, Perea E, Navarro C, Laurent R, Schrameck C, Talamini R, Tumino R, Wechsler J: The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun

- exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br.J Cancer* 73: 1447-54 (1996)
- Saladi RN, Austin L, Gao D et al.: The combination of benzo(a)pyrene and ultraviolet A causes an in vivo time-related accumulation of DNA damage in mouse skin. *Photochem Photobiol* 77: 413-9 (2003)
- Saladi RN, Persaud AN: The causes of skin cancer: a comprehensive review. *Drugs Today (Barc)*. 41: 37-53 (2005)
- Schaart FM, Garbe C, Orphanos CE: Ozonabnahme und Hautkrebs - Versuch einer Risikoabschätzung. *Hautarzt* 44:63-68 (1993)
- Schaubberger G, Keck G, Cabay A: Das Verhalten des Menschen im solaren Spannungsfeld im Hinblick auf seine UV-Exposition. *Hautarzt* 43:542-548 (1992)
- Schmitt J, Diepgen T, Bauer A. Occupational exposure to non-artificial UV-light and non-melanocytic skin cancer - a systematic review concerning a new occupational disease. *J Dtsch Dermatol Ges* 8: 250-64 (2010)
- Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 164:291-307 (2011)
- Schothorst AA, Slaper H, Schouten R, Suurmond D. UVB doses in maintenance psoriasis phototherapy versus solar UVB exposure. *Photodermatol*. 2: 213-20 (1985)
- Seidler A, Husmann G, Nübling M, Hammer GP, Schmidtman I, Blettner M, Letzel St: UV-exponierte Berufe und Hauttumoren - berufsbezogene Auswertung von Daten des Krebsregisters Rheinland-Pfalz; *Zbl Arbmed* 56: 78-90 (2006)
- Stern SR, Weinstein MC, Baker SG. Risk Reduction for nonmelanoma skin cancer with childhood sunscreen use. *Arch Dermatol* 122 (1986)
- Stroup DF, Berlin JA, Morton SC et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 283: 2008-12 (2000)
- Systematic reviews in health care. Meta-analysis in context. 3rd ed. London: BMJ Publishing Group, 2003.
- Szklo M, Nieto J. *Epidemiology Beyond the Basics*. Jones and Barlett Publishers, Sudbury, Massachusetts. (2005)
- Thieden E, Philipsen PA, Heydenreich J, Wulf HC: UV radiation exposure related to age, sex, occupation, and sun behavior based on time-stamped personal dosimeter readings. *Arch Dermatol* 140: 197-203 (2004)
- Treier C, Schnauber H, Messinesis St, Hoffmann V, Aliferis K: Untersuchung der Außentätigkeiten unter unmittelbarer Einwirkung von Sonnenstrahlen. Bremerhaven: Wirtschaftsverl. (Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Forschung, Fb 903) (2000)

- Tronnier H, Stary A, Rüping K-W: Karzinome und Präkanzerosen der Haut. In: Konietzko, J., Dupuis, H.: Handbuch der Arbeitsmedizin, Kap. IV-6.14. ecomed Verlag, Landsberg (1989)
- Unverricht I, Janssen M, Ott G, Knuschke P: UV-Monitoring an Arbeitsplätzen im Freien - Eine Basis für ausgewogene Richtlinien zum Gesundheitsschutz. I:36. Jahrestagung des Fachverbandes für Strahlenschutz. In: Reidenbach, H.-D., Dollinger, K., Hofmann, J. (Hrsg.): Nichtionisierende Strahlung Sicherheit und Gesundheit. 36. Jahrestagung des Fachverbandes für Strahlenschutz. Köln, 31.08.-02.09.2004. Band II, 599-608, ISBN 3-8249-0901-4 (2004).
- Wang H, Diepgen TL: The Epidemiology of Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma. In Reichrath J (Hrsg.) Molecular Mechanisms of Basal Cell and Squamous Cell Carcinomas, Landes Bioscience and Springer Science + Business Media, New York, p. 1 - 9 (2006)
- Wang Y, Gao D, Atencio DP, Perez E, Saladi R, Moore J, Guevara D, Rosenstein BS, Lebwohl M, Wei H: Combined subcarcinogenic benzo(a)pyrene and UVA synergistically caused high tumor incidence and mutations in H-ras gene, but not p53, in SKH-1 hairless mouse skin. *Int. J. Cancer*: 116, 193-199 (2005)
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm (last accessed 18.06.2010). (2010)
- Zanetti R, Rosso S, Martinez C et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br.J Cancer* 94: 743-51 (2006)
- Ziegler V, Nagel U, Kohlstedt A, Winiecki P: Berufsbedingte Hauttumoren in der DDR. *Dermatol. Mon. schr.* 175:76-81 (1989)
- Zschunke E (Hrsg.): Grundriß der Arbeitsdermatologie. 1. Auflage. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin (1985)